Aus dem pathologischen Institut der Universität
Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Hort)

HYPERTROPHIE UND HYPERPLASIE DER PAROTIS NACH DL-ISOPROTERENOL

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Sabine Dorothee Bach

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535703_0013

Aus dem pathologischen Institut der Universität

Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. med. W.Hort)

HYPERTROPHIE UND HYPERPLASIE DER PAROTIS NACH DL-ISOPROTERENOL

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sabine Dorothee Bach

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. med. G. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. med. Drs. h.c. H. Meessen

Korreferent
gez.: Prof. Dr. med. K.H. Vosteen

Meinen Eltern

Die Arbeit wurde auf Anregung und unter Aufsicht von Prof. Dr. med. Drs.h.c. H. Meessen ausgeführt.

Für seine freundliche Unterstützung bin ich sehr dankbar.

Frau Dr. med. habil. A.M. Novi danke ich für die Anleitung bei den Experimenten.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	S. 1
2.	Eigene Versuche	S. 3
3.	Klinische und makroskopische Befunde	S. 4
4.	Ergebnisse	
	Histologische Befunde	S. 5
	Elektronenmikroskopische Befunde	S. 8
5.	Diskussion	S.14
6.	Zusammenfassung	S.24
	Literatur	S.26

1. EINLEITUNG

Eine Vergrößerung der Kopfspeicheldrüsen nach wiederholten Gaben des Katecholaminderivates Isoproterenol (IPR) wurde zum ersten Mal 1961 von Selye,Veilleux und Cantin in einem Versuch an Ratten beschrieben. In den darauffolgenden Jahren wurden die Befunde auch bei anderen Säugetieren bestätigt,vor allem bei Mäusen (Brown-Grant,1962), aber auch bei Kaninchen (Cope,1976),Schweinen (Baskerville,1976) und Katzen (Thulin,1975).

Die verschiedenen Speicheldrüsen zeigen eine unterschiedliche Reaktionsbereitschaft;die Parotis reagiert immer am stärksten,gefolgt von der Submandibularis,deren seröse Anteile sich vergrößern. Die Sublingualis und die Tränendrüsen sprechen kaum bzw. gar nicht auf IPR an.

Der Effekt des IPR besteht zunächst in einer erheblichen Steigerung der Speichelsekretion,darüberhinaus setzt ein Wachstumsvorgang ein,der zu Hypertrophie und Hyperplasie der Drüsen führt. Selye beschreibt 1961 eine echte Vermehrung aller Drüsenzellen,dagegen fand Brown-Grant (1962) keinen Anhalt für mitotische Proliferation und führte die Vergrößerung der Acinuszellen auf ein bloßes Anschwellen der Zellen durch Sekretmassen zurück. In histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen beschreibt Seifert (1962 a,b) eine Volumenzunahme der Zellorganellen,die im Dienste der Enzymbildung stehen,und interpretiert dies als Ausdruck einer gesteigerten Proteochylie. Durch einen rascheren Ablauf des Sekretionszyklus sei nicht nur die Sekretbildung gesteigert,sondern es

komme auch zu einer überstürzten Abgabe unreifer Sekretgranula. Nach Seifert führt IPR anfangs zu einer Hypertrophie der einzelnen Zellen,nach einigen Tagen trete dann eine Anpassungshyperplasie in den Vordergrund. Dieser Auffassung widersprechen die späteren Untersucher (Schneyer,1962; Baserga,1966;Schneyer,Finley,Finley,1967;Novi, Baserga,1971),da sie Mitosen nur in frühen Stadien der IPR-Behandlung nachweisen konnten,in späteren Phasen dagegen ausschließlich eine Hypertrophie der Zellen. In eigenen Untersuchungen sollte erneut der Ablauf der durch IPR hervorgerufenen morphologischen Veränderungen analysiert werden, wobei besonders auf die Verbindung oder Abgrenzung von Hypertrophie und Hyperplasie geachtet werden sollte.

2. EIGENE VERSUCHE

Untersucht wurden 2o männliche NMRI-Mäuse mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 3o g (24-3og). Die Tiere wurden in Räumen mit zwölfstündlichem Hell-Dunkel-Wechsel gehalten und erhielten Standardfutter und Wasser ad libitum.

3 Tiere bildeten die Kontrollgruppe; sie bekamen keine Injektionen. Die 4 Tiere der I.Versuchsgruppe erhielten 2 Tage lang 2 mg dl-Isoproterenol (Firma: Fluka),gelöst in o,2 ml Aqua dest. 1x täglich intraperitoneal. Gruppe II bildeten 6 Tiere,denen 7 Tage lang Isoproterenol (IPR) in gleicher Dosierung alle 24 Std. verabreicht wurde; die 7 Mäuse der III.Versuchsgruppe erhielten die IPR-Dosis für eine Dauer von 1o Tagen. Aus der I.Versuchsgruppe ging eine Maus intercurrent zugrunde,aus der II. Gruppe drei Tiere,und in Gruppe III starben ebenfalls drei Tiere. Die Parotis dieser Tiere wurde nicht untersucht. Allen anderen Mäusen wurde jeweils 24 Std. nach der letzten IPR-Injektion das Genick gebrochen. Die sofort nach Tötung entnommenen Drüsen (Parotis und Submandibularis) wurden in Formalin fixiert,Paraffinschnitte von ihnen hergestellt und mit H.E. und van-Gieson gefärbt. Außerdem wurde die PAS-Reaktion angewandt. Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der Parotis wurden Stücke von höchstens 1 mm Kantenlänge angefertigt,in Glutaraldehyd fixiert,in Epon eingebettet und die Schnitte mit Bleicitrat und Uranylacetat nachkontrastiert. Außerdem wurden Semidünnschnitte hergestellt und nach Richardson (Mallory's Azur II/Methylenblau) gefärbt.

3. KLINISCHE UND MAKROSKOPISCHE BEFUNDE

Schon ungefähr fünf Minuten nach Applikation des Isoproterenols (IPR) wurde das Fell der Mäuse am ganzen Körper sehr feucht und struppig,wobei die Region des Halses und Unterkiefers besonders betroffen war. Die Tiere fielen durch erhebliche Unruhe und Schreckhaftigkeit auf und zeigten eine deutlich erhöhte Atemfrequenz. Nach einigen Tagen machte sich beidseits eine Schwellung in der Mundbodenregion bemerkbar,die mit der Versuchsdauer zunahm; die Tiere verloren an diesen Sellen ihre Haare.

Bei der Präparation der Parotis unterschieden sich die Drüsen der I.Versuchsgruppe nur durch eine leichte Größenzunahme von den Kontrolltierdrüsen,die Parotis der Mäuse der II.Gruppe war erheblich vergrößert und erreichte bei Gruppe III ungefähr das Vier- bis Fünffache des Kontrollwertes Die Drüsen waren hyperämisch,die Kapsel stark gespannt. Die Submandibularis erwies sich ebenfalls als vergrößert,wenn auch nicht in demselben Ausmaß wie die Parotis. Sublingualis und Tränendrüsen wurden nicht präpariert. Die weiteren Untersuchungen beschränkten sich auf die Parotis.

4. ERGEBNISSE

Histologische Befunde:

Das Drüsengewebe der Kontrolltiere wird von recht breiten, baumartig verzweigten Bindegewebssepten in kleinere Läppchen unterteilt (Abb.1a). Innerhalb dieser Läppchen faßt das Bindegewebe die Acinuszellen wiederum zu kleinen Gruppen zusammen, in deren Zentrum sich ein kleiner Sekretgang befindet (Abb.4a). Die Acinuszellen haben annähernd die Gestalt einer Pyramide, deren Spitze zum Lumen der Sekretgänge hin gerichtet ist. Die runden Zellkerne liegen im mittleren oder basalen Zellbereich, die Sekretgranula dagegen vorwiegend im apikalen Teil (Abb.1b). Die Zellen befinden sich in wechselnden Stadien des Sekretionszyklus. Vereinzelt erkennt man Myoepithelien oder Korbzellen, die Acinuszellen und kleine Schaltstücke umgreifen. Das Gangsystem besteht aus zahlreichen intra- und interlobulären Gängen. Die intralobulär gelegenen Streifenrohre haben zylindrisches Epithel; ihr Kern liegt im mittleren bis apikalen Teil der Zelle, die basale Streifung des Zytoplasmas ist deutlich erkennbar. Die Schaltstücke haben einen kleineren Durchmesser und flaches Epithel. Kapillaren und interstitielles Gewebe sind unauffällig.

Die Acinuszellen der Mäuse aus der I.Versuchsgruppe sind deutlich vergrößert (Abb.2). Da der bindegewebige Anteil zurücktritt, ist die Läppchengliederung nicht mehr so deutlich zu erkennen. Durch die zahlreichen Sekretgranula erhalten die Zellen eine körnige Struktur. Ihre Form ist etwas runder, es finden sich jedoch neben diesen abgerundeten, vergrößerten Zellen auch kleinere mit der ursprüng-

lichen pyramidenförmigen Gestalt. In der Peripherie haben einige Zellen eine transparente,vacuolige Struktur,die ihnen ein blasiges Aussehen verleiht. Manche Kerne sind aufgehellt und vergrößert,die Nucleoli deutlich sichtbar. Die Zellen befinden sich in verschiedenen Stadien des Sekretions- und Zellzyklus,die sich deutlich gegeneinander abheben (Abb.3) : Zellen mit hellem Zytoplasma liegen neben dunkleren,die Sekretgranula zeigen unterschiedliche Dichte,und ihre Anzahl wechselt von Zelle zu Zelle. Man erkennt zahlreiche Mitosen in Pro-,Meta- und Anaphase. Die Gangepithelien sind nicht hypertrophiert. Die Streifenrohre scheinen von den benachbarten Acinuszellen komprimiert zu sein;ihr Epithel ist leicht abgeflacht,die basale Streifung an einigen Stellen erhalten. Das Lumen ist weit und mit Sekret gefüllt. Durch die Hypertrophie aller Acinuszellen werden bei gleicher Vergrößerung im entsprechenden Bildausschnitt geringere Anteile des Gangsystems getroffen,vor allem kleine Schaltstücke sind kaum noch zu finden (Abb.2). Die Myoepithelien um die Acinuszellen scheinen durch die Volumenzunahme der Zelle gedehnt zu sein. Einzelne kleine Gefäße sind hyperämisch,ein Ödem des interstitiellen Gewebes ist in diesem Stadium nicht zu finden.

Die Acinuszellen der Gruppe II sind erheblich vergrößert (Abb.4b). Sie haben ihre ursprüngliche pyramidenförmige Gestalt völlig verloren und sind nun unregelmäßig rund bis polygonal geformt. Sie liegen so dicht aneinandergedrängt,daß so gut wie überhaupt kein bindegewebiges Stroma mehr zwischen ihnen erscheint. Daher ist die Anordnung der Acinuszellen in kleinen Gruppen nicht mehr zu erkennen,

und auch die Gliederung der Drüse in Läppchen ist durch die fehlenden Bindegewebssepten völlig aufgehoben. Die Drüsenzellen sind prall mit Sekretgranula gefüllt,die fast den ganzen Zytoplasmaraum einnehmen. Dadurch erhalten die Zellen ein helles,wabiges Aussehen und wirken durch die Größenzunahme auch des einzelnen Granulums außerdem grobkörniger. Vereinzelt heben sich hellere Vacuolen von der Sekretgranulamasse ab. Die meist am Rand gelegenen Zellkerne zeigen z.T. eine erhebliche Kernschwellung und auffallend große, dunkle Nucleoli. Sie sind in ihrer Form oft nicht kreisrund,sondern leicht ausgebuchtet. Auch in dieser Versuchsgruppe sind vereinzelt Mitosen zu sehen. Neben Zellkernen mit diploidem Chromosomensatz finden sich nun auch polyploide Kerne. Besonders auffällig in dieser Gruppe sind die Zellen in der Läppchenperipherie,die in sehr viel stärkerem Maße vacuolig umgewandelt sind als die übrigen Drüsenzellen. Die Myoepithelien um die Acinuszellen sind lang ausgezogen. Die Befunde an den Sekretrohren haben sich gegenüber der I.Versuchsgruppe weiter verstärkt: die Gänge sind von außen komprimiert,die Lumina der Streifenrohre (nicht der Schaltstücke) dagegen dilatiert,was zu einer stärkeren Abflachung des Epithels führt. Die basale Streifung des Zytoplasmas ist nicht mehr deutlich sichtbar. Es sind nun wieder Schaltstücke sehr kleinen Durchmessers zu erkennen. Die Kapillaren sind hyperämisch,das interstitielle Ödem hat zugenommen.

Die Vergrößerung der Drüsenzellen ist bei den Tieren der III.Gruppe nicht weiter fortgeschritten. Die Zellen sind gut gegeneinander abgrenzbar. Sie

enthalten zahlreiche Sekretgranula,die den überwiegenden Teil der Zelle einnehmen; das einzelne Granulum ist heller und größer als in der vorigen Versuchsgruppe (Abb.4c). Die Sekretgranula der verschiedenen Zellen weisen leichte Unterschiede auf: z.T.sind sie feinkörnig und dunkel,z.T. grobkörnig-blasig und hell. Auffällig sind die teilweise sehr großen,dunklen Kerne,die mehrere große Nucleoli enthalten. Auch in diesem Stadium finden sich einzelne Mitosen,daneben zahlreiche polyploide Kerne. Die vacuolige Struktur der Zellen in der Peripherie ist deutlich vorhanden (Abb.1c,1d). Das Gangsystem entspricht mit seinem abgeflachten Epithel und den z.T. erweiterten Lumina dem Befund aus der II.Gruppe. Der bindegewebige Anteil ist sehr gering; das Ödem ist ausgeprägt,ebenso die Hyperämie. Die Korbzellen haben eine schmale,längliche Gestalt.

Elektronenmikroskopische Befunde:
Die Acinuszellen der Kontrolltiere sind durch einen relativ breiten Interzellulärspalt voneinander getrennt,in den fingerförmige Ausstülpungen der Zellmembran hineinragen (Abb.5). In der Nähe der Sekretgänge liegen die Zellen eng beieinander und weisen hier regelmäßig Zonulae occludentes auf. In das Lumen des Sekretganges stülpen sich zahlreiche kleine Mikrovilli. Zum unteren Teil der Zellen hin erweitert sich der Interzellulärspalt zunehmend. Bei einigen Zellen finden sich an ihrer Basalseite breite Bindegewebsstränge neben einzelnen Korbzellen. In den Acinuszellen sind viele Sekretgranula im mittleren und apikalen Zellbereich

zu sehen; ihre Größe schwankt in relativ engen Grenzen. Der Inhalt der von einer Membran begrenzten Granula wirkt dunkler als das umgebende Zytoplasma. Die Struktur ihrer Matrix ist nicht gleichmäßig homogen,sondern weist in wechselndem Ausmaß eine dunklere Randzone und einen helleren, grob gefleckten Innenteil auf. Dieses Muster variiert von Zelle zu Zelle - bei manchen ist es sehr deutlich,andere dagegen wirken vorwiegend homogen elektronendicht - ,innerhalb e i n e r Zelle ist es jedoch in etwa gleich ausgeprägt. Vereinzelt fallen hellere Sekretgranula mit gleichförmiger Innenstruktur auf,die meist in Nähe eines Golgi-Feldes liegen und von einer deutlichen, einfachen Membran umgeben sind. Diese Granula unterscheiden sich stärker in ihrer Größe als die anderen Sekrettropfen. Das rauhe endoplasmatische Retikulum (RER) ist in den Acinuszellen stark ausgeprägt. Die parallel gelagerten,an ihrer Außenseite dicht mit Ribosomen besetzten Membranpaare sind besonders häufig im basalen Zellbereich zu finden. Sie liegen oft parallel zur basalen oder lateralen Zellmembran und zeigen um den Zellkern herum eine zirkuläre Anordnung,so daß insgesamt das Bild eines konzentrisch geordneten Membransystems entsteht. Der Abstand benachbarter Membranpaare zueinander ist in etwa konstant.Der Golgi-Apparat besteht aus mehreren getrennt liegenden Gruppen von glattwandigen Membranpaaren, Vesikeln und Vacuolen. Die kurzen Membranpaare liegen in parallel angeordneten Reihen übereinander und bilden z.T. an ihren seitlichen Enden tropfenförmige Erweiterungen. In unmittelbarer Nähe finden sich kleinere,membranbegrenzte Vesikel und größere Vacuolen mit sehr transparentem Inhalt.

Die zwischen den Membranpaaren sichtbare Grundsubstanz ist heller als das Material,das von der Doppelmembran umschlossen wird. Die länglichen, unregelmäßig im Zytoplasma verteilten Mitochondrien sind an ihrer Außenseite von einer Doppelmembran umgeben,in der Matrix finden sich zahlreiche, senkrecht zur Längsachse angeordnete Cristae und kleine,sehr dichte Granula. Die Zellkerne besitzen im allgemeinen eine runde Form,mitunter zeigen sie leichte Ausbuchtungen. Sie sind von einer Doppelmembran umgeben,die in Verbindung zum RER steht. Die Chromatinstruktur ist unregelmäßig; besonders dichte Bezirke finden sich am Rand der Kerne. Die Nucleoli heben sich als größere,dichte Gebiete im Karyoplasma ab.

Die Drüsenzellen der Tiere aus der I.Versuchsgruppe sind vergrößert. Neben dunkleren Zellen mit dichtem Zytoplasma fallen hellere Zellen mit stark aufgelockerter Struktur auf (Abb.6). Die dunklen Acinuszellen enthalten in allen Abschnitten zahlreiche, unterschiedlich große Sekretgranula,deren Matrix etwas heller als das übrige Zytoplasma ist. Umgeben von einem schmalen,hellen Hof zeigen die Granula nun eine homogen-feinkörnige bis feinflockige Struktur. Die einfachen Membranen der Granula sind meist gut erkennbar. Das RER ist auffallend dicht, so daß die einzelnen,nun z.T. kurzen Membranpaare schwer gegeneinander abzugrenzen sind. Sie liegen nicht nur reihenförmig parallel zueinander,sondern zeigen auch unregelmäßige,mitunter zirkulär-wirbelartige Anordnungen. Die Membranen des Golgi-Feldes und in der Nähe gelegene Golgi-Vesikel und -Vacuolen sind gut sichtbar und lassen wie die Mitochondrien keine wesentlichen Veränderungen erkennen. Die Zellkerne haben eine grobschollige

Struktur; in einigen Zellen ist die Kernmembran aufgelöst und das Chromatin netzförmig verdichtet. Die helleren Acinuszellen weisen eine stark aufgelockerte Struktur auf: in ihnen sind die Membranpaare des RER deutlich voneinander abgerückt.Dieser Raum zwischen den Ergastoplasmamembranen enthält ganz transparente Substanz und ist von wechselnder Breite und Länge,so daß das Bild eines locker und weitgehend unregelmäßig geordneten Membransystems entsteht. Die Matrix der Sekretgranula ist feinvacuolig aufgelockert,einige Granula haben ein grobwabiges Aussehen. Immer wieder finden sich helle Höfe in ihrer Umgebung. Die Granulagröße variiert auch hier relativ stark,die Zahl ist etwas geringer als in den dunklen Zellen. Auffällig ist das Auftreten einiger leerer Hohlräume in einer den Sekretgranula entsprechenden Größe. Die wenigen Golgi-Felder zeigen bis auf eine leichte Erweiterung des Raumes zwischen den Membranpaaren keine besonderen Veränderungen. In einigen Zellen sind umschriebene Auflösungen des Zytoplasmas erkennbar. Hiervon betroffen sind sowohl das RER,das z.T. vesikuläre Auftreibungen zeigt,als auch die Mitochondrien,die meist eine abgerundete Form und eine zerstörte Innenstruktur aufweisen. Auch die Sekretgranula,die in einem solchen Gebiet liegen, zeigen verschiedene Grade der Auflösung. Die Dichte des Zytoplasmas ist vermindert,und an manchen Stellen ist eine völlige Zerstörung der Zellstruktur zu erkennen. An den unregelmäßig ausgebuchteten Zellkernen sind Kernporen sichtbar,der Perinuklearspalt ist erweitert. Der Interzellulärspalt ist schmal und enthält nur wenige Mikrovilli.

Die stark vergrößerten Acinuszellen der II.Versuchsgruppe enthalten zahlreiche Sekretgranula mit

hellem,homogen-feinkörnigem Sekret,das von unterschiedlich breiten Höfen umgeben ist (Abb.7). Diese sind nicht immer optisch leer,sondern lassen mitunter ein zartes,feinfädiges Muster erkennen. Vereinzelt treten auch Sekretgranula mit ringförmiger Matrix auf. Das Aussehen der Granula ist in allen Zellen annähernd gleich; sie haben an Zahl und Größe zugenommen,wenn auch die Größe stark variiert. Das RER nimmt einen großen Teil der Zelle ein,ist deutlich ausgeprägt,nur wenig aufgelockert und erscheint insgesamt geordneter. Der Golgi-Apparat hat in bezug auf die Ausdehnung eines Feldes sowie die Länge der Membranen selbst erheblich an Größe zugenommen. Die unterschiedlich großen Mitochondrien sind oft deutlich geschwollen und zeigen eine vacuolig aufgelockerte Matrix mit unregelmäßig gelegenen Cristae. Sie haben keine Granula. Destruktionen des Zytoplasmas sind nicht mehr zu sehen. Die Kerne sind ebenso wie die Nucleoli vergrößert und weisen nur wenig Ausbuchtungen auf. Das Karyoplasma ist schollig am Kernrand verdichtet,Kernporen und Perinuklearspalt sind deutlich erkennbar. Der sehr schmale Interzellulärspalt enthält nur wenige Mikrovilli.

Die Sekretgranula der Acinuszellen der Mäuse aus der III.Versuchsgruppe sind besonders groß und haben einen sehr transparenten,zart feinfädig strukturierten Inhalt (Abb.8). Einige Granula zeigen noch die homogen-feinkörnige oder wabige Struktur als meist kleinere Scholle innerhalb der hellen Matrix. Die umgebende Membran ist vielfach aufgebrochen,verschiedene Sekretgranula konfluieren miteinander. Außerdem finden sich einzelne Vacuolen, die kleinere Vesikel von verschiedener Gestalt enthalten und das Aussehen von Lysosomen haben. Die

Membranen des RER sind dicht gepackt und dunkel, sie liegen in relativ gleichmäßiger Anordnung in parallelen Reihen und nehmen einen großen Teil der Zelle ein. Der Golgi-Apparat ist vergrößert und aufgelockert mit zahlreichen größeren und kleineren Vesikeln in seiner Umgebung. Viele Mitochondrien sind geschwollen,die Matrix aufgehellt und die Cristae aufgelöst. Daneben finden sich jedoch immer noch intakte Mitochondrien.Die Zellkerne sind leicht unregelmäßig gestaltet und haben einen großen Nucleolus. Der Interzellulärspalt ist noch immer sehr schmal.

5. DISKUSSION

Bei der Stimulation der Drüsenzellen der Parotis durch dl-Isoproterenol (IPR) lassen sich zwei Effekte unterscheiden. Einmal wird die Sekretion erheblich gesteigert,darüberhinaus setzt ein Wachstumsprozeß ein,der zu Hypertrophie und Hyperplasie der Acinuszellen führt.

Die Sekretsynthese in exokrinen Zellen beginnt im Grundzytoplasma und an den Ribosomen mit ersten chemischen Umsetzungen zu Enzymvorstufen (Bargmann, 1956;Seifert,1962;Leonhardt,1974). Die RNA der Ribosomen wird aus dem Nucleolus ausgeschleust,der auf diese Weise die Eiweißsynthese im Zytoplasma steuert. Die in den Ribosomen angereicherten Enzymproteine gelangen in das endoplasmatische Reticulum (ER),wo die Enzymbildung fortgesetzt wird. Über Vesikel des ER werden die granulären Vorstufen zum Golgi-Feld transportiert und dort chemisch umgewandelt. Die sekretgefüllten Vacuolen des Golgi-Apparates wandern dann zur Zelloberfläche und werden aus den Acinuszellen der Parotis durch ekkrine Extrusion in das Lumen der kleinen Sekretgänge freigesetzt.

Durch IPR wird die Sekretion der Parotis erheblich gesteigert. Als morphologisches Äquivalent dieser erhöhten Aktivität sind alle Organellen,die an der Sekretbildung beteiligt sind,vergrößert. Das RER füllt das Zytoplasma der Acinuszellen weitgehend aus,der Golgi-Apparat zeigt mit zunehmender Versuchsdauer eine immer stärkere Größenzunahme,die Mitochondrien schwellen an. Der Zellkern ist vergrößert und läßt unregelmäßig geformte Ausbuchtungen erkennen,was Bargmann als Zeichen lebhafter sekretorischer Tätigkeit der Zelle ansieht. Auch

die Vergrößerung der Nucleoli läßt sich auf eine vermehrte Eiweißsynthese zurückführen. Die Sekretgranula nehmen im Verlauf des Versuchs immer mehr an Zahl und auch an Größe zu. Ihre Matrix,die zu Beginn eine dunkle Randzone und einen helleren, gefleckten Innenteil aufweist,bekommt eine homogenfeinkörnige bis feinwabige Struktur. Sie verliert immer mehr an Dichte,bis in der III.Versuchsgruppe nur noch ein ganz transparenter,zart feinfädig strukturierter Inhalt zu erkennen ist. Die Veränderung der Sekretgranula kann als eine überstürzte Abgabe des neugebildeten Sekrets aufgefaßt werden, bei der die Ausreifung und Stapelung unterbleibt (Seifert,1962 b),oder auf eine veränderte chemische Zusammensetzung des Sekrets zurückgeführt werden (Simson,Spicer,Hall,1974). Untersuchungen von Seifert (1962 b) haben ergeben,daß der Sekretionszyklus verkürzt ist und die Stapelphase unterbleibt. Andererseits soll nach histochemischen Untersuchungen von Simson,Spicer und Hall (1974) der Lipidgehalt der Sekretgranula verändert und dadurch die Dichte der Matrix aufgehoben sein. Andere Autoren (Barka,Burke,1976;Robinovitch,1977) beschreiben Änderungen der Konzentration und Aktivität der Sekretenzyme,z.B. einen Abfall von Amylase,RNase und DNase oder elektrophoretische und chromatographische Veränderungen einiger Sekretproteinfraktionen. Gegen eine bloße Unreife,d.h. zu frühes Ausstoßen der Sekretgranula,spricht auch,daß die feinfädige Struktur der Matrix erst 24 Std. nach einer IPR-Injektion auftritt,während nach 6 Std. die Granula noch elektronendicht waren (Simson, Spicer,Hall,1974). Simson (1969) beschreibt einen verlangsamten Ablauf der Restitutionsphase nach der raschen initialen Freisetzung der Sekretgranula,der jedoch nach 18-2o Std. abgeschlossen sei. In unseren

Versuchen erhielten die Mäuse alle 24 Std. eine IPR-Injektion und wurden auch erst 24 Std. nach der letzten Injektion getötet,so daß zeitlich jeweils eine vollständige Wiederherstellung des Sekretgranula-Materials gewährleistet gewesen wäre. Die speicheltreibende Wirkung des IPR setzt außerdem schon bei der ersten Injektion ein. Da die Änderung der Matrixstruktur erst nach 7 bzw. 1o Tagen deutlich hervortritt,nicht dagegen nach zweimaliger Injektion,kann sie nicht Folge einer überstürzten Abgabe der Sekretgranula sein. Hypertrophierte Zellen reagieren aber auf Stimulation durch IPR nicht mit derselben massiven Entleerung der Sekretgranula wie normale Zellen (Radley,1969), d.h. der speicheltreibende Effekt des IPR ist bei ihnen geringer (Robinovitch,1977). Die überstürzte Extrusion und eine nachfolgende Unreife wären also eher in den Tagen nach der ersten Injektion (d.h. in Gruppe I) zu erwarten. Diese Argumente sprechen dafür,daß die elektronenmikroskopisch und auch histologisch sichtbaren Veränderungen der Sekretgranula durch eine Änderung in der chemischen Zusammensetzung des Sekrets bedingt sind.

Die Beobachtung lysosomenähnlicher Vesikel in den Sekretgranula der Drüsenzellen aus der III.Versuchsgruppe steht in Einklang mit der Untersuchung von Johnson und Sreebny (1977); sie beschreiben einen Anstieg der Aktivität lysosomaler Enzyme nach Akkumulation von Sekretprodukten in der Zelle, danach einen Abfall dieser Sekretbestände mit anschließendem Absinken auch der lysosomalen Enzymaktivität. Sie schlossen daraus,daß Lysosomen beim Abbau von Sekretprodukten beteiligt seien,die nicht von der Zelle durch den normalen sekretorischen Prozeß eliminiert werden. Auch nach unseren Befunden

treten die lysosomenähnlichen Vesikel vor allem in den Zellen auf,die besonders prall mit Sekretgranula gefüllt sind.

Der zweite Effekt des IPR besteht in der Induktion eines Wachstumsvorganges,der sowohl zu Hypertrophie der Acinuszellen als auch zu Hyperplasie der Drüse führt. Die Vergrößerung der Drüsenzellen ist nicht nur - wie Brown-Grant 1962 angenommen hatte - ein bloßes Anschwellen der Zelle mit Sekretmaterial, sondern echtes Zellwachstum. Pilocarpin induziert nämlich einen stärkeren Speichelfluß als IPR,ohne jedoch zu einer vergleichbaren Vergrößerung der Drüsenzellen zu führen (Ohlin,1966).

Das Zellvolumen der Acinuszellen ist bereits nach zweimaliger IPR-Gabe (Versuchsgruppe I) deutlich vergrößert und nimmt im Verlauf des Versuchs weiter zu,so daß bei der II. und III. Versuchsgruppe ganz erheblich hypertrophierte Drüsenzellen zu finden sind. In der Zelle findet neben der erwähnten Vermehrung und Vergrößerung der Sekretgranula eine Größenzunahme fast aller Organellen statt. Besonders das RER nimmt einen großen Teil des Zytoplasmas ein, der Golgi-Apparat ist in Gruppe II und III ebenfalls deutlich hypertrophiert,die Mitochondrien sind geschwollen,jedoch nicht erkennbar vermehrt. Auch die Zellkerne und Nucleoli sind vergrößert; deutliche Kernporen sowie der erweiterte Perinuklearspalt deuten auf eine hohe Aktivität des Kerns hin.

IPR bewirkt neben dieser Hypertrophie der Zellstrukturen jedoch auch Veränderungen regressiver Art. Schon in der I.Versuchsgruppe treten umschriebene Destruktionen im Zytoplasma auf,in den beiden anderen Gruppen sind ausgeprägte vacuolige Umwandlungen der Zellen in der Läppchenperipherie zu

erkennen. Die Zytoplasmaveränderungen der I.Gruppe führen zwar nicht zur Zellnekrose,wohl aber zu einer umschriebenen Auflösung der Zellstruktur und einer Zerstörung aller in einem solchen Gebiet liegenden Organellen. Diese Zellschädigung ist vermutlich nicht erst Folge der starken Hypertrophie der Zelle,denn derartige Veränderungen treten schon 1 Std. nach einer einmaligen IPR-Injektion auf (Simson,1972) und werden später (Gruppe II und III) nicht mehr beobachtet. Nach Simson (1972) könnten solche subletalen Zellgifte das Auftreten von Mitosen fördern.- Die vacuolige Destruktion der Matrix mit Auflösung der Cristae der Mitochondrien bleibt in allen Stadien der IPR-Wirkung (siehe Gruppe II und III) nachweisbar. Da die Exocytose einen energieabhängigen Prozeß darstellt, könnte der massive Anstieg der respiratorischen Aktivität der Zelle zu einer Erschöpfung des Multienzymsystems der Mitochondrien führen. - Die vacuolige Umwandlung der peripher gelegenen Acinuszellen,die besonders stark in der II. und III. Versuchsgruppe auftritt,könnte darauf beruhen,daß die Peripherie des Drüsenläppchens nicht mehr genügend mit Sauerstoff versorgt wird. Diese Durchblutungsstörung macht sich natürlich bei hochgradiger Hypertrophie (Gruppe II und III) um so stärker bemerkbar.

Neben der Hypertrophie der einzelnen Zelle kommt es auch zur Zellvermehrung,zur Hyperplasie. Die Semidünnschnitte der Parotis zeigen bei der I.Versuchsgruppe (d.h. nach 3 Tagen) zahlreiche Mitosen in verschiedenen Teilungsphasen. Auch elektronenmikroskopisch weist die Auflösung der Kernmembran und netzförmige Verdichtung des Chromatins in einigen Zellen auf Mitosen hin. In späteren Stadien der IPR-Wirkung (siehe Gruppe II und III) sind sie

nur noch vereinzelt zu finden. Mitosen können nach Bargmann während jedes Stadiums der Sekretion ablaufen. Die Acinuszellen der Mäuse aus der I. Versuchsgruppe scheinen je nach ihrem momentanen Stadium des Sekretions- und Zellzyklus entweder mehr mit verstärkter Sekretion oder mit Teilung zu reagieren. In den Gruppen II und III finden sich weitaus weniger Mitosen,dafür aber ein in den meisten Zellen gleichmäßig hoher Gehalt an Sekretgranula. Die Sekretproduktion wird also in dieser Phase nicht mehr so oft durch Zellteilungen gestört. In diesen Gruppen deuten die sehr großen, dunklen Kerne mit z.T. mehreren Nucleoli darauf hin, daß zwar der DNA-Gehalt vermehrt wurde,aber keine Teilung des Zelleibes mehr stattgefunden hat und so polyploide Kerne entstanden sind. Novi und Baserga (1971) beschreiben einen Anstieg der DNA-Synthese und der Mitoserate in den ersten 3 Tagen der IPR-Behandlung. Die Mitosetätigkeit sinkt nach 6 Tagen auf Null zurück,was bei einer bis zum 9.-11. Tag anhaltenden DNA-Synthese nur Ausdruck einer Polyploidisierung sein kann. Andere Autoren (Schneyer, Finley,Finley,1967; Radley,1967) berichten von einer Zunahme der polyploiden Zellkerne und auch des Polyploidie-Grades nach mehreren IPR-Injektionen. Novi und Baserga (1971) nahmen an,daß neben der Hypertrophie,die der klassischen Definition im Sinne einer Zunahme der funktionierenden Masse des Zelleibes ohne DNA-Reduplikation entspricht,auch eine Form von Hypertrophie vorkomme,bei der die DNA vermehrt ist,aber keine Zellteilung eintritt. Die Hypertrophie dieser polyploiden Zellen ist nach unseren Untersuchungen besonders stark. Von einer echten Hyperplasie kann nur dann gesprochen werden, wenn die Zellteilungen vollständig ablaufen,so daß

die Zahl der Zellen vermehrt wird und die Zellkerne diploid bleiben.

Biochemische Untersuchungen zeigten bei der durch IPR stimulierten Parotis,daß die DNA-Bildung schon 22 Std. nach einer IPR-Applikation beginnt (Baserga, 1966) und bis zum 11. Tag anhält (Novi,Baserga,1971). Man kann annehmen,daß nach und nach immer mehr Zellen in einen Prozeß eintreten,der entweder zu Zellteilungen und damit zu Hyperplasie führt oder aber zu Polyploidisierung und damit zu einer besonderen Hypertrophie. Auf diese Weise nimmt die Zahl der polyploiden Zellen und auch der Polyploidie-Grad immer mehr zu. Dem entsprechen Berichte von Schneyer, Finley und Finley (1967),daß zu dem Zeitpunkt,an dem Hypertrophie im Vordergrund des Wachstums steht - also nach ca. 4-5 Tagen - nur polyploide Zellen existieren. - Diese Art des Wachstums von hochdifferenzierten Drüsenzellen der Parotis in Form von Hypertrophie ohne und mit Polyploidisierung - also Kernhyperplasie - hat kein Analogon in der Hypertrophie anderer strukturell und funktionell hochdifferenzierter Zellen der Maus,wie z.B. den Herzmuskelzellen. - So ergibt sich also folgendes Bild: in den ersten Tagen (siehe Gruppe I) kommt es zur Zellvermehrung,und die Vergrößerung der einzelnen Acinuszelle beginnt. Während die Hypertrophie jedoch weiter fortschreitet (Gruppe II und III), nimmt die Zahl der vollständig abgelaufenen Mitosen stark ab,dafür steigt die Anzahl an polyploiden Kernen an.

Die Hypertrophie und Hyperplasie nach IPR schreiten nicht unbegrenzt fort,sondern erreichen nach 1o-14 Tagen ein Maximum (Barka,1965; Schneyer,Finley,Finley,1967; Novi,Baserga,1971; eigene Beobachtung). Auch bei Weiterbehandlung kommt es nicht zu autonomen

Wucherungen des Drüsengewebes (Ansel,1974). Nach Absetzen des IPR findet eine Rückbildung der Hypertrophie statt (Domon,1978),die Polyploidie allerdings bleibt bestehen (Radley,1967).

Die Auswirkungen des IPR auf das Gangsystem sind nicht nur sekretionsbedingt - die Lumina sind erweitert und mit Sekret gefüllt - sondern vor allem durch das Wachstum der Acinuszellen verursacht. Es kommt zu einer zunehmenden Kompression durch die umgebenden Drüsenzellen,was bei dilatiertem Lumen zur Abflachung des Gangepithels führt. Die basale Streifung des Zytoplasmas der Sekretrohre ist nicht mehr deutlich erkennbar. Hypertrophie und Hyperplasie finden nicht statt. Ob die Veränderungen zu Störungen etwa der Natrium-Reabsorption oder Kalium-Sekretion führen,wie sie bei sehr jungen Tieren als Folge der Kompression beschrieben worden sind (Schneyer,1978), kann von unserer Seite nicht beantwortet werden.

Wie das Katecholaminderivat IPR auf die Drüsenzellen der Parotis wirkt,ist nicht endgültig geklärt. Mehrere Möglichkeiten werden diskutiert: 1) IPR hat einen direkten zellulären Effekt, 2) über eine Sekretionssteigerung wird die mitotische Proliferation induziert, und 3) über Stimulation adrenerger ß-Receptoren werden Sekretion und Wachstum angeregt. Für den direkten zellulären Effekt spricht die Tatsache,daß IPR auch an sympathisch oder parasympathisch denervierten Drüsen eine Vergrößerung bewirkt (Barka,1965; Pohto,Paasonen,1965; Ohlin,1966). Lopez und Galanti (1976) berichten außerdem von molekularen Zellmembran-Veränderungen,die möglicherweise ein erster Schritt bei der Umsetzung der IPR-Wirkung sein könnten.- Eine Induzierung mitotischer Proliferation allein durch Zunahme der physiologischen Aktivität der Parotis wurde 1976 von Schneyer

und Hall beschrieben. Diese Mitosesteigerung durch erhöhte Diätbelastung werde über autonome Nerven vermittelt,hauptsächlich über den Parasympathicus. Bei der durch IPR hervorgerufenen,unphysiologischen Aktivitätssteigerung spiele dagegen der Sympathicus die wichtigere Rolle. Dem widersprechen die Befunde von Muir et al. (1975),die eine Zunahme von Zellgröße und Mitoserate bei elektrischer Stimulation des Sympathicus,keine Zunahme dagegen bei parasympathischer Stimulation beschreiben.

Für die Vermutung,daß adrenerge ß-Receptoren in die Entstehung der Hypertrophie durch IPR einbezogen sind,spricht,daß ß-Blocker wie Dichlor-IPR die Wirkung von IPR auf die Parotis verhindern (Pohto, Paasonen,1965) bzw. vermindern (Barka,1965). Simson (1969) berichtet über elektronenmikroskopische Befunde,nach denen IPR in die Nervenendigungen aufgenommen und dann allmählich abgegeben wird. Auch die lokale Verteilung der Nerven innerhalb der Drüse spricht für eine nervale Beteiligung; fluoreszenzhistochemische Studien zeigten reichlich adrenerge Plexus um die Endstücke,nicht dagegen um die Streifenrohre; die Innervation der interlobulären Ausführungsgänge ist unbekannt (Deniss et al.,1978). Zwischen den morphologischen Veränderungen durch IPR und der nervösen Versorgung des Organs bestehen bemerkenswerte Parallelen,denn die stärksten Effekte des IPR treten offensichtlich an den am besten mit sympathischen Nerven versorgten Teilen auf. - Barka und Burke (1977;1978) untersuchten die Rolle des Adenylcyclase-Systems bei der Vermittlung des IPR-Effektes. Sie berichten von einem Aktivitätsanstieg der Adenylcyclase parallel zur Gewichtszunahme; die Gesamtaktivität = pmol pro Drüse steigt an,nicht aber die spezifische Aktivität = pmol pro mg Protein.

Das Enzym reagiere unabhängig von der Anzahl der ß-Receptoren, deren Zahl bei den vergrößerten Drüsen unverändert bleibe. Ob IPR über eine direkte Wirkung auf die Zelle die Adenylcyclase aktiviert oder über vorgeschaltete ß-Receptoren, ist nicht geklärt.

Die Steigerung der Sekretion und die Hypertrophie und Hyperplasie der Parotis nach ein- oder mehrmaliger Gabe von IPR legen den Gedanken nahe, bei Atrophie der Speicheldrüsen auch beim Menschen eine vorsichtige Stimulierung der Drüsentätigkeit durch IPR zu versuchen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

1) Die Wirkung von dl-Isoproterenol (IPR) auf die Speicheldrüsen wurde an 2o Mäusen,die in drei Versuchsgruppen eingeteilt waren,untersucht. Die Tiere erhielten über 2 Tage (Gruppe I), 7 Tage (Gruppe II) oder 1o Tage (Gruppe III) einmal täglich 2 mg IPR intraperitoneal und wurden jeweils 24 Std. nach der letzten Injektion,d.h. am 3., 8. und 11. Tag,getötet.

2) Morphologisch ist als erste Reaktion eine starke Speichelsekretion nachzuweisen,und schon in den ersten Tagen kommt es auch zu einer Hypertrophie und Hyperplasie der Drüsenzellen.
Die Hypertrophie nimmt mit der Versuchsdauer weiter zu,überschreitet aber ein Maximum,das mit dem 1o.Tage erreicht wird,nicht. Zahlreiche Mitosen werden dagegen nur in den ersten 3 Tagen beobachtet.

3) Nach 8 und 11 Tagen ist der Grad der Hypertrophie am stärksten ausgeprägt; es finden sich zahlreiche polyploide Zellkerne mit steigendem Polyploidie-Grad. Mitosen sind nur noch vereinzelt zu erkennen.

4) Neben einer klassischen Hypertrophie mit diploiden Zellkernen und einer Zunahme der funktionierenden Masse des Zytoplasmas (Vermehrung und Vergrößerung der Sekretgranula und Zunahme des Ergastoplasmas) werden eine Hypertrophie mit Kernhyperplasie - Polyploidie - und eine Hyperplasie mit Vermehrung der Zellen und diploiden Kernen beschrieben.

5) Das Zell- und Drüsenwachstum erreicht niemals die Stufe einer autonomen Wucherung. Die Hypertrophie bildet sich nach Absetzen des IPR zurück.

6) Die verschiedenen Theorien der Wirkungsweise von dl-IPR werden erörtert. Ein direkter zellulärer

Effekt ist wahrscheinlich,dessen einzelne Schritte diskutiert werden.

7) Klinische Aspekte,die sich aus den experimentellen Ergebnissen ergeben könnten,werden angedeutet.

LITERATUR

Ansel,D.G.: Rat salivary glands after long-term isoproterenol administration. Arch.Otolaryngol. 1oo (4),256-261; 1974

Bargmann,W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart;1956

Barka,T.: Induced cell proliferation: the effect of isoproterenol. Exp.Cell Res.37,662-679; 1965

Barka,T.: Stimulation of RNA-synthesis in the salivary gland by isoproterenol. Exp.Cell Res.41, 573-579; 1966

Barka,T.,van der Noen,H.: Dissociation of rat parotid gland. Lab.Invest.32,373-381; 1975

Barka,T.,Burke,G.T.: Secretory behaviour of hypertrophic and hyperplastic salivary gland. Histochem.J.9,453-466; 1977

Baserga,R.: Inhibition of stimulation of DNA synthesis by isoproterenol in submandibular glands of mice. Life Sciences 5,2o33-2o39; 1966

Baskerville,A.,Stirrup,J.,Cox,C.: Effects of isoproterenol and pilocarpin on salivary glands as assessed by gravimetric and image analysis techniques. Br.J.Exp.Path.57(4),4o4-41o; 1976

Brown-Grant,K.: Enlargement of salivary gland in mice treated with isopropylnoradrenaline. Nature 191,1o76-1o78; 1961

Burke,G.T.,Barka,T.: Beta-adrenergic receptors and adenylate cyclase in hypertrophic and hyperplastic rat salivary glands. Biochim.Biophys. Acta 539,54-61; 1978

Capps,M.J.,Mooney,C.J.,Itzhaki,S.: Changes in the ATP pool of parotid and submaxillary glands of rats after stimulation with isoproterenol. Gen.Pharmac.8,129-131; 1977

Chariot,M.: Effects of repeated isoproterenol administration on the pancreas,parotid gland,and submaxillary gland. C.R.Soc.Biol.(Paris) 168(4-5), 443-449; 1974 (Fre)

Cope,G.H.,Pratten,M.K.,Williams,M.A.: Correlative morphological and biochemical study of the effects of isoprenaline on the organelle and membrane content of the rabbit parotid gland. Histochem.J. 8,4o3-418; 1976

Cope,G.H.: Stereological analysis of the mitochondrial compartment of the rabbit parotid gland before and after isoprenaline-induced degranulation. J.Anat.124,323-333; 1977

Deniss,A.R.,Schneyer,L.H.,Sucanthapree,C.,Young,J.A.: Actions of adrenergic agonists on isolated excretory ducts of submandibular glands. Am.J.Physiol.235,F 548-556; 1978

Domon,M.,Okano,T.,Sasaki,T.,Nakamura,T.: Regression of the mouse parotid gland induced with isoproterenol. Cell Tissue Kinet.11,567-571; 1978

Donath,K.,Seifert,G.: Ultrastructural studies of the parotid glands in sialadenosis. Virchows Arch. Path.Anat.and Histol.365,119-135; 1975

Fava-de-Moraes,F.,Nicolau,J.: Glycogen concentration in isoproterenol-stimulated salivary glands of mice. Experientia 31(9),1o1o-1o11; 1975

Johnson,D.A.,Sreebny,L.M.: Biochemical changes in rat parotid gland lysosomal enzyme activities after isoprenaline or starvation. Arch.Oral.Biol. 22,291-297; 1977

Klein,R.,Harrington,D.,Piliero,S.: Isoproterenol-induced changes in cell cycle kinetics of parotid gland acinar cells in 8-day-old rats. J.Dent.Res. 55(4),611-616; 1976

Klein,R.,Harrington,D.: Isoproterenol and G_2 acinar cells in the developing rat parotid gland. J.Dent.Res.56,177-180; 1977

Koschel,Hodgson,Radley: Characteristics of the isoproterenol-stimulated proliferative response of the rat submaxillary gland. Cell Tissue Kinet.9, 157-165; 1976

Leonhardt,H.: Histologie,Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart;1974

Lopez,R.,Galanti,N.: The effect of isoproterenol upon the chemical composition of plasma membranes in the mouse parotid gland. Differentiation 5(2-3),155-160; 1976

Muir,T.C.,Pollock,D.,Turner,J.: The effects of electrical stimulation of the autonomic nerves and of drugs on the size of salivary glands and their rate of cell division. J.Pharmacol.Exp. Ther.195(2),372-381; 1975

Mysliwski,A.,Zurawska-Czupa,B.: Concentration of sialic acids in submandibular glands of young and old rats treated with isoproterenol. Exp.Gerontol.11(5-6),149-152; 1976

Novi,A.M.,Baserga,R.: Association of hypertrophy and DNA synthesis in mouse salivary glands after chronic administration of isoproterenol. Am.J.Pathol.62,295-308; 1971

Novi,A.M.,Baserga,R.: Correlation between synthesis of ribosomal RNA and stimulation of DNA synthesis in mouse salivary glands. Lab.Invest.26,540-547; 1972

Novi,A.M.,Baserga,R.: Changes in chromatin template activity and their relationship to DNA synthesis in mouse parotid glands stimulated by isoproterenol. J.Cell Biol.55,554-562; 1972

Novi,A.M.: Synthesis of poly(A)-associated RNA in the prereplicative phase of isoproterenol-stimulated

DNA synthesis. Virchows Arch.B.Cell Path.17, 319-336; 1975

Ohlin,P.: Effects of treatment with isoprenaline or pilocarpine on the secretory responses of the parasympathetically denervated submaxillary gland of the rat. J.Oral.Ther.Pharmacol.2,376-379; 1966

Pohto,P.,Paasonen,M.K.: Studies on the salivary gland hypertrophy induced in rats by isoprenaline. J.Oral.Ther.Pharmacol.2,115; 1965

Radley,J.M.: Changes in ploidy in the rat submaxillary gland induced by isoprenaline. Exp.Cell Res.48,679-681; 1967

Radley,J.M.: Ultrastructural changes in the rat submaxillary gland following isoprenaline. Z.Zellforsch.97,196-211; 1969

Radley,J.M.,Hodgson,Koschel: Properties of G_0 cells: variations in the proliferative response following isoproterenol. Cell Tissue Kinet.9,371-377; 1976

Robinovitch,M.,Keller,P.,Johnson,D.,Iversen,J., Kauffmann,D.: Changes in rat parotid salivary proteins induced by chronic isoproterenol administration. J.Dent.Res.56,29o-3o3; 1977

Rutberg,U.: Ultastructure and secretory mechanism of the parotid gland. Acta Odont,Scand.19,Suppl.3o, 1-69; 1961

Schneyer,Ch.: Salivary gland changes after isoproterenol-induced enlargement. Amer.J.Physiol. 2o3,232-236;1962

Schneyer,Ch.,Finley,W.,Finley,S.: Increased chromosome number of rat parotid cells after isoproterenol. Proc.Soc.exp.Biol.(New York)125,722-725; 1967

Schneyer,Ch.A.,Hall,H.D.: Neurally mediated increase in mitosis and DNA of rat parotid with increase in bulk of diet. Amer.J.Physiol.23o,911-915; 1976

Schneyer,Ch.: Retardation of secretory capacity of immature rat parotid gland by chronic administration of isoproterenol.
Pediat.Res.12,726-728; 1978

Seifert,G.: Experimentelle Speicheldrüsenvergrößerungen nach Einwirkung von Noradrenalin.
Beitr.path.Anat.126,321-348; 1962

Seifert,G.: Elektronenmikroskopische Befunde an den Speicheldrüsenacini nach Einwirkung von Noradrenalin. Beitr.path.Anat.127,111-136; 1962

Seifert,G.,Donath,K.: Die Sialadenose der Parotis.
Dtsch.med.Wschr.1oo,1545-1548; 1975

Selinger,Z.,Sharoni,Y.,Schramm,M.: Modification of the secretory granule during secretion in the rat parotid gland. Adv.Cytopharmacol.2,23-28; 1974

Selye,H.,Veilleux,R.,Cantin,M.: Excessive stimulation of salivary gland growth by isoproterenol.
Science 133,44-45; 1961

Simson,J.: Alterations in salivary glands of rats following isoproterenol administration as revealed by electron microscopy. Anat.Rec.157,321-322;1967

Simson,J.: Discharge and restitution of secretory material in the rat parotid gland in response to isoproterenol. Z.Zellforsch.1o1,175-191; 1969

Simson,J.: Evidence of cell damage in rat salivary glands after isoproterenol. Anat.Rec.173,437-452; 1972

Simson,J.,Spicer,S.S.,Hall,B.J.: Morphology and cytochemistry of rat salivary gland acinar secretory granules and their alteration by isoproterenol. J.Ultrastruct.Res.48,465-482; 1974

Thitikunrat,P.: Zur Morphologie der Rattenparotis unter Aludrineinfluß. Gegenbaurs morph.Jahrb.123, 867-88o; 1977

Thulin,A.: Influence of autonomic nerves and drugs on myoepithelial cells in parotid glands of cat.
Acta Physiol.Scand.93(4),477-482; 1975

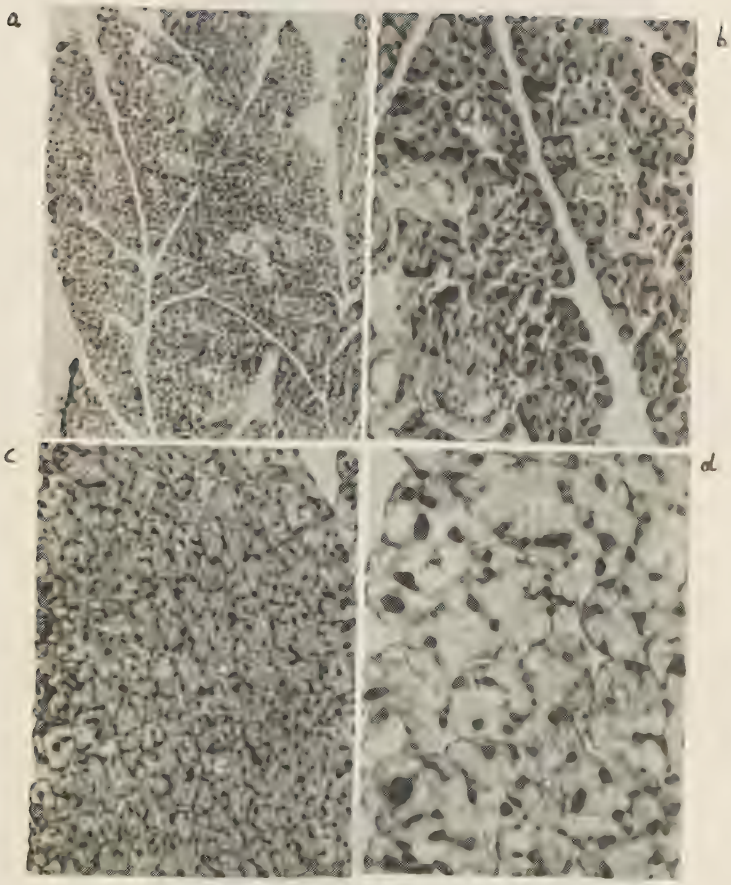

Abb. 1

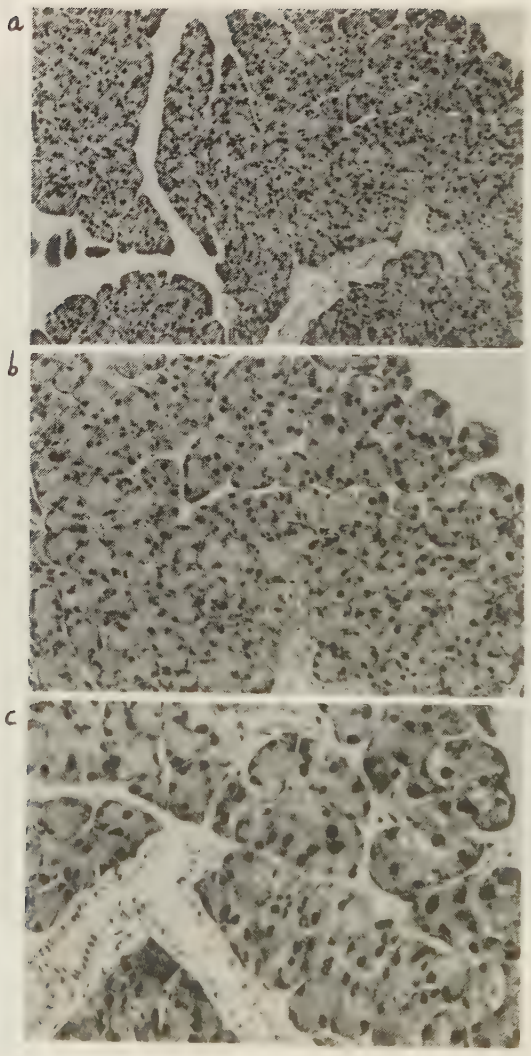

Abb. 2

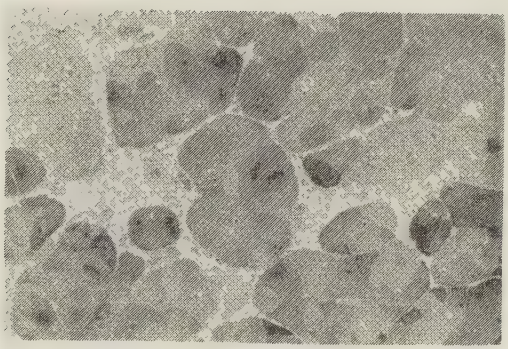

Abb. 3

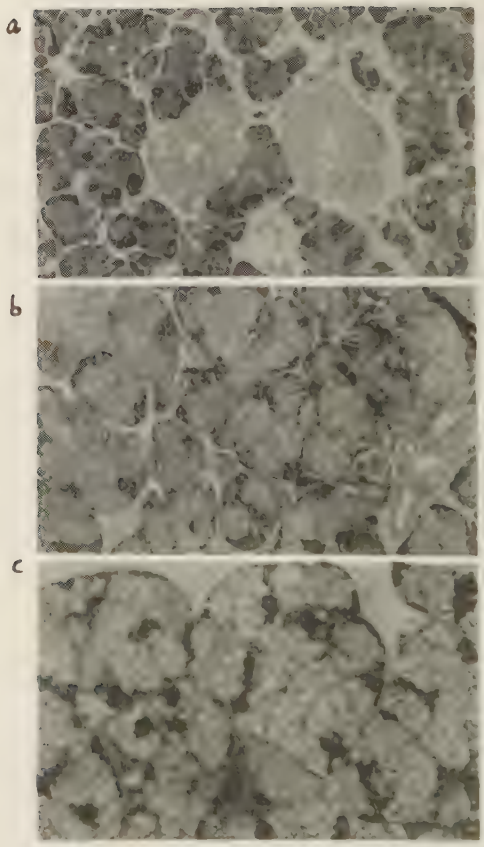

Abb. 4

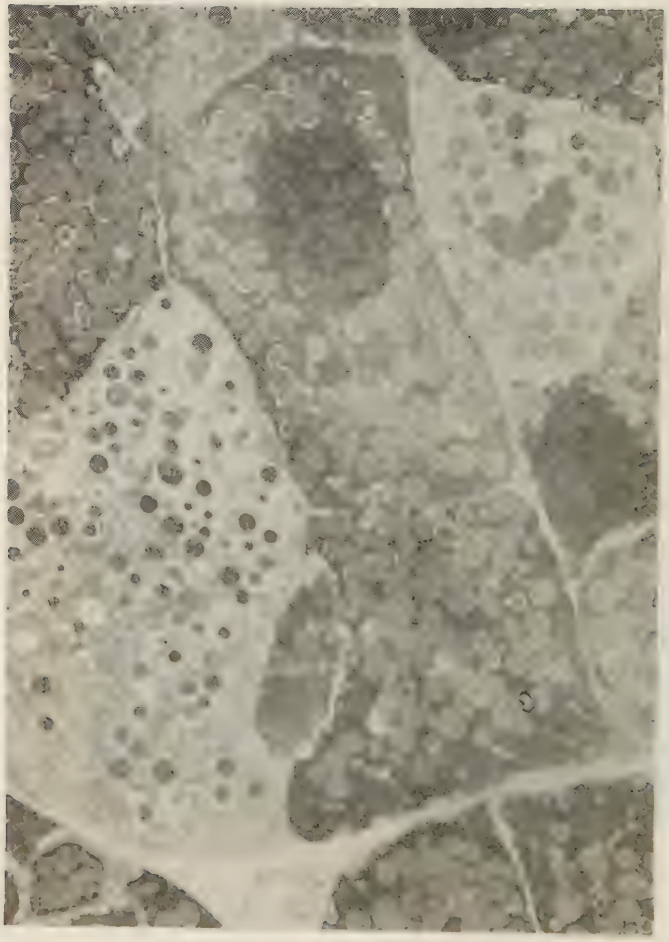

Abb. 6

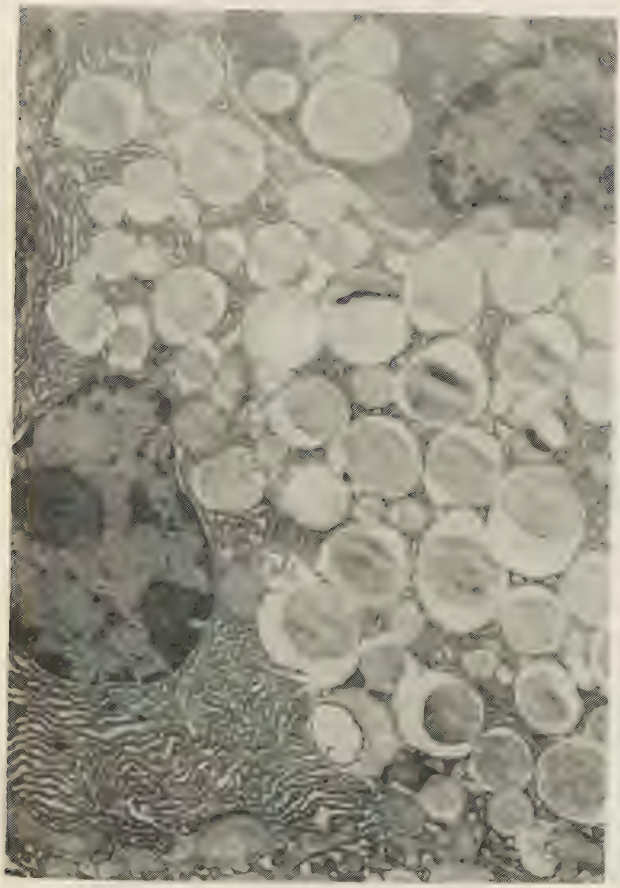

Abb 7

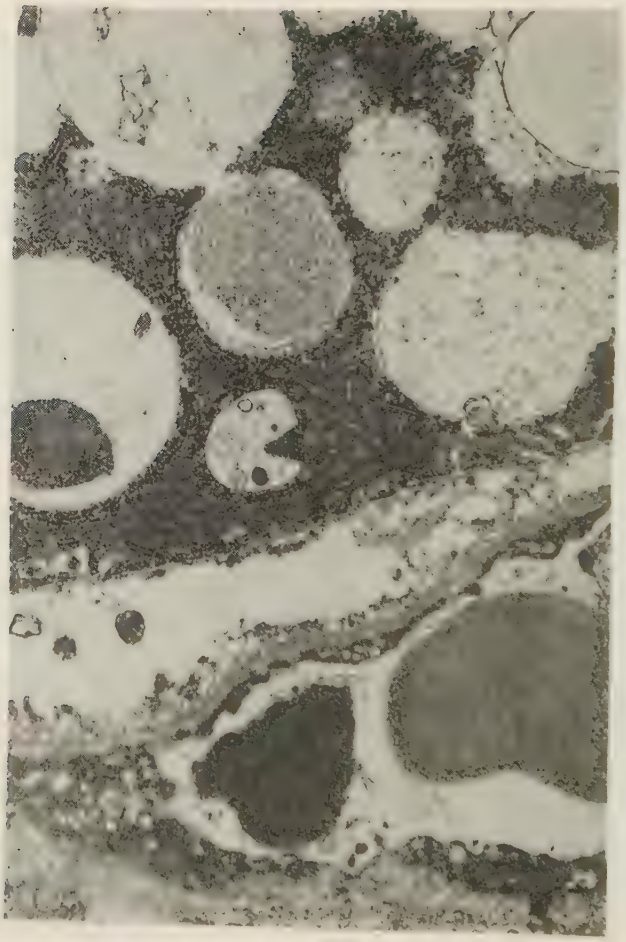

Abb. 8

LEGENDE ZU DEN ABBILDUNGEN

Abb.1

a) Drüsengewebe,das durch Bindegewebssepten in kleinere Läppchen unterteilt ist. Die pyramidenförmigen Acinuszellen sind zu kleinen Gruppen zusammengelagert,in deren Zentrum sich ein kleiner Sekretgang befindet. Innerhalb des Drüsengewebes Schaltstücke und Streifenrohre verschiedenen Kalibers.

Kontrolltier,HE,1oo x

b) Sekretgranula im apikalen Zellbereich,Kerne im basalen Teil gelegen. Intralobuläre Streifenrohre mit zylindrischem Epithel. Einzelne Schaltstücke kleineren Durchmessers mit niedrigem Epithel.

Kontrolltier,HE,25o x

c) Hypertrophie aller Acinuszellen. Abnahme des bindegewebigen Anteils. Sekretgranula nehmen den ganzen Zytoplasmaraum ein. Vacuolig-wabige Umwandlung der Acinuszellen an der Läppchenperipherie. Einzelne Schaltstücke und Streifenrohre mit abgeplattetem Epithel. Kompression der Sekretgänge durch die umliegenden Drüsenzellen.

Maus der Versuchsgruppe III,HE,1oo x

d) Hochgradige Hypertrophie der Drüsenzellen mit feinwabiger oder vacuoliger Umwandlung des Zytoplasmas. Polyploide Zellkerne.

Maus der Versuchsgruppe III,HE,25o x

Abb.2

a) Beginnende Hypertrophie der Acinuszellen. Leicht abgeplattetes Epithel der Streifenrohre, die z.T. Sekret enthalten.

Maus der Versuchsgruppe I, HE, 1oo x

b) Wabig-vacuolige Umwandlung einzelner hypertrophierter Acinuszellen in der Läppchenperipherie. Einzelne Mitosen.

Maus der Versuchsgruppe I, HE, 16o x

c) Zahlreiche körnige, verschieden dichte Sekretgranula in den deutlich hypertrophierten Acinuszellen. Einzelne wabig umgewandelte Zellen. Erweiterte Streifenrohre.

Maus der Versuchsgruppe I, HE, 25o x

Abb.3

Helle und dunkle Acinuszellen. Zahlreiche Sekretgranula von wechselnder Dichte in den hypertrophierten Zellen. Mitosen der Pro-, Meta- und Anaphase. Dreieckförmige Korbzelle am unteren Bildrand.

Maus der Versuchsgruppe I, Semidünnschnitt, Färbung nach Richardson, 4oo x

Abb.4

a) Regelrechte Drüsenzellen aus wechselnden Phasen des Sekretionszyklus, die in Gruppen um kleine Sekretgänge angeordnet sind. Zwei Streifenrohre mit zylindrischem Epithel. Kapillare mit einzelnen Erythrocyten.

Kontrolltier, Semidünnschnitt, Färbung nach Richardson, 4oo x

b) Hochgradig hypertrophierte und abgerundete Drüsenzellen mit zahlreichen großen Sekretgranula. Randständige,große Zellkerne. Streifenrohr mit abgeflachtem Epithel. Interstitielles Ödem.

Maus der Versuchsgruppe II,Semidünnschnitt,Färbung nach Richardson,4oo x

c) Extreme Schwellung der Acinuszellen mit wabigem Zytoplasma. Leicht unregelmäßig gestaltete Zellkerne von wechselnder Größe. Interstitielles Ödem.

Maus der Versuchsgruppe III,Semidünnschnitt,Färbung nach Richardson, 4oo x

Abb.5 Auf einen Sekretgang orientierte Drüsenzellen mit verschieden großen Sekretgranula,die in wechselndem Ausmaß eine dunklere Randzone und einen helleren,gefleckten Innenteil aufweisen. Regelrecht gelagerte Ergastoplasmamembranen. Einzelne normale Mitochondrien mit Mitochondriengranula. Golgi-Felder im unteren linken Bildteil. Unregelmäßig eingebuchteter Zellkern. Zahlreiche Mikrovilli in den zur Zellbasis hin erweiterten Interzellulärräumen.

Kontrolltier, 1o75o x

Abb.6 Helle und dunkle hypertrophierte Acinuszellen mit zahlreichen Sekretgranula von wechselnder Dichte. In

den hellen Zellen umschriebene Auflösung des Zytoplasmas neben sehr locker gelagerten,etwas erweiterten Ergastoplasmamembranen. In den dunklen Zellen zahlreiche Sekretgranula mit körnig-feinwabiger Matrixstruktur und beginnender Hofbildung. Überaus dicht gepackte Ergastoplasmamembranen. Verlust der Kernmembran bei beginnender Mitose. Dreieckförmige,unveränderte Korbzelle am linken unteren Bildrand.

Maus der Versuchsgruppe I, 4500 x

Abb.7

Acinuszellen mit leicht eingebuchtetem Kern,randständigem Chromatin und großem Nucleolus. Deutliche Kernporen. Unregelmäßig gelagerte, ein wenig erweiterte Ergastoplasmamembranen. Zahlreiche Sekretgranula mit hellem,homogen-feinkörnigem Sekret,das von breiten Höfen umgeben ist. Einzelne geschwollene Mitochondrien,z.T. mit aufgehellter Matrix.

Maus der Versuchsgruppe II, 11250 x

Abb.8

Ausschnitt einer Acinuszelle mit großen,z.T. konfluierenden Sekretgranula. Wabiges und zart feinfädiges Sekret. Die die Sekretgranula umgebende Membran ist vielfach aufgebrochen. Dicht gepackte,kurze,dunkle Ergastoplasmamembranen. Einzelne Vacuolen mit mehreren kleinen Vesikeln (Lysosomen ?). Im unteren Bildteil

Sekretgang mit wabig-vacuoliger Umwandlung des abgeplatteten Epithels und Sekretmaterial unterschiedlicher Dichte als Inhalt. Ödem und Sekret im interstitiellen Raum zwischen Acinuszelle und Gangepithel.

Maus der Versuchsgruppe III, 28ooo x

LEBENSLAUF

Am 11. September 1957 wurde ich in München als Tochter des Oberst Hans Jürgen Bach und seiner Frau Annelies Bach,geb. Augustin geboren.
Von 1964 bis 1967 besuchte ich die Grundschule in Düsseldorf-Lohausen und anschließend das städtische Gymnasium Clara-Schumann-Schule,wo ich im Mai 1976 meine Reifeprüfung ablegte.
Zum Wintersemester 1976/77 immatrikulierte ich mich an der Universität Düsseldorf für das Fach Humanmedizin. Nach dem Sommersemester 1978 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung und nach dem Sommersemester 1979 das erste Staatsexamen.

FOTODRUCK J. MAINZ – Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen